

## **ANALISA GAMBARAN POST MORTEM MAKROSKOPIS DAN MIKROSKOPIS ORGAN PARU DAN USUS HALUS PADA TIKUS WISTAR SETELAH PEMBERIAN WARFARIN LD-50 DAN LD-100**

Mada Aji Prakoso<sup>1</sup>, Gatot Suharto<sup>2</sup>, Siti Amarwati<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup>Staf Pengajar Forensik, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>3</sup>Staf Pengajar Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro  
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang :** Lebih dari 800.000 orang meninggal akibat bunuh diri tiap tahunnya, dan pada tahun 2012 bunuh diri merupakan penyebab tersering kedua pada umur 15-29 tahun (WHO). Kejadian bunuh diri menggunakan racun menjadi salah satu penyebab tersering pada kasus bunuh diri. Disini peran Warfarin selain sebagai obat terapi antikoagulan dan sebagai rodentisida di rumah tangga sering disalah gunakan sebagai alat untuk bunuh diri. Penelitian ini dimaksudkan untuk menganalisa perbedaan gambaran makroskopis dan mikroskopis organ paru dan usus halus pada tikus Wistar setelah pemberian warfarin dosis LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>.

**Metode :** Penelitian ini bersifat eksperimental, dengan menggunakan 27 ekor tikus putih *Rattus norvegicus* galur Wistar jantan sebagai hewan coba penelitian. 27 ekor tikus Wistar tersebut, akan dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan. 9 ekor dalam kelompok 1 akan diberikan perlakuan Warfarin LD<sub>50</sub> 200mg/kgBB, kelompok 2 akan diberikan perlakuan Warfarin LD<sub>100</sub> 400mg/kgBB, dan kelompok 3 sebagai kontrol.

**Hasil :** tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada gambaran makroskopis Organ paru kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>, tetapi pada Gambaran Mikroskopis terlihat perbedaan yang signifikan. Gambaran Mikroskopis Usus Halus kelompok kontrol juga terlihat perbedaan yang signifikan terhadap kelompok perlakuan LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>.

**Simpulan :** Efek Warfarin dosis lethal terhadap gambaran mikroskopis organ sangat terlihat menonjol dengan perdarahan dan kerusakan jaringannya.

**Kata Kunci :** Warfarin, Tikus Wistar, Gambaran Mikroskopis, Makroskopis.

### **ABSTRACT**

## **MACROSCOPIC AND MICROSCOPIC ANALYSIS OF THE LUNGS AND SMALL INTESTINE IN *Rattus norvegicus* AFTER ADMINISTRATION OF WARFARIN LD 50 AND LD 100**

**Introduction :** More than 800.000 people died every years from suicide, and in 2012 suicidal acts on 15-29 years old become the second most cause. Suicide by poison is one of the most used, Warfarins role here aside from its therapeutical effect as anticoagulant, and also as rodenticide in household often misused for a way to suicide. This study is aimed to analyze the differences of macroscopic and microscopics representation in lungs and small intestine on Wistar mouse after LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub> Warfarin administration.

**Method** : This is experimental analytic study, using total sample of 27 mouse, male *Rattus norvegicus* as the sample. These 27 mouse will be divided into 3 group, 9 eachs. First group is administered LD<sub>50</sub> Warfarin, second group is administered LD<sub>100</sub> Warfarin, and the third group as control.

**Result** : there is no differences in macroscopic aspect of lung control group with group LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>, in microscopic showed massive haemorrhage. On small intestines there is differences from control group with LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>.

**Conclusion** : Toxic effect from warfarin showed in microscopic view of organs with hemorrhage and destruction of its tissues.

**Keyword** : Warfarin, Wistar, Macroscopic and Microscopic view.

## PENDAHULUAN

Warfarin adalah obat antikoagulan dengan indikasi untuk profilaksis dan pengobatan komplikasi tromboembolik yang dihubungkan dengan fibrilasi atrium dan penggantian katup jantung ; serta sebagai profilaksis terjadinya emboli sistemik setelah infark miokard (*FDA approved*).<sup>1</sup>

Sejarah ditemukannya Warfarin bermula dari dataran Canada dan daerah utara Amerika pada tahun 1920.<sup>2</sup> Hewan ternak pada daerah tersebut yang awalnya sehat tiba-tiba mati karena perdarahan dalam tanpa sebab yang jelas.<sup>2</sup> Penyakit perdarahan tersebut, yang dikenal sebagai “*sweet clover disease*” karena konsumsi *sweet clover* hewan ternak yang telah terinfeksi jamur. Setelah 10 tahun awal mula terjadinya *sweet clover disease*, Karl link dan Wilhelm schoeffel memulai isolasi zat aktif yang menyebabkan perdarahan tersebut.<sup>2</sup> yang ditemukan 3,3'-methylene-bis[4-hydroxycoumarin], yang mana Coumarin natural ditemukan teroksidasi pada jerami yang diberikan untuk hewan ternak.<sup>3</sup> pada tahun 1945, Link mendapatkan ide untuk menggunakan derivat Coumarin sebagai rodentisida, dan memulai pada beberapa varian Coumarin.<sup>2</sup> Dari sini ditemukanlah Warfarin (dari nama organisasi yang mendanai penelitian tersebut *Wisconsin Alumni Research Foundation (WARF)*). Dan dipromosikan sebagai rodentisida pada tahun 1948 dan mulai diuji kegunaannya pada aplikasi klinis pada tahun 1955.<sup>2</sup> Peran Warfarin selain sebagai obat terapi antikoagulan dan sebagai rodentisida di rumah tangga sering disalah gunakan sebagai alat untuk bunuh diri, karena perbedaan obat dan racun adalah dalam hal dosis pemakaian.<sup>4</sup>

Berhubungan dengan kasus penyalahgunaan obat, lebih dari 800.000 orang meninggal akibat bunuh diri tiap tahunnya, dan pada tahun 2012 bunuh diri merupakan penyebab tersering kedua pada umur 15-29 tahun (WHO). Kejadian bunuh diri menggunakan racun menjadi salah satu penyebab tersering pada kasus bunuh diri, dimana contoh pemakaian racun ini adalah penyalahgunaan obat-obatan medis.<sup>5</sup>

Warfarin adalah obat oral anticoagulant yang paling sering digunakan di seluruh dunia, lebih dari 30 juta resep telah ditulis untuk obat ini di US pada tahun 2004.<sup>6</sup> Pada penelitian ini, Warfarin akan diberikan pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan untuk diamati dari segi makroskopis dan mikroskopis. Dua hal utama yang mendasari dari semua test deskriptif toksisitas pada hewan. Pertama adalah efek yang dihasilkan oleh senyawa yang diberikan terhadap hewan coba, ketika diawasi secara seksama, juga berlaku terhadap manusia. Premis ini berlaku terhadap semua percobaan obat dan efek biologis. Pada penggunaan dosis per unit permukaan tubuh, efek toksik pada manusia biasanya berada pada *range* yang sama pada hewan coba. Pada *basis* dosis per berat tubuh, manusia pada umumnya lebih peka daripada hewan coba.<sup>7</sup> Maka dengan penelitian analisa makroskopis dan mikroskopis post mortem dengan pemberian Warfarin LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub> pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan ini, dapat menjadi acuan terhadap kasus keracunan Warfarin pada manusia.

## **METODE**

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorium. Penelitian dilaksanakan pada bulan Maret – Mei 2015 meliputi pemeliharaan hewan coba di Laboratorium MIPA UNNES dan dilakukan pemberian warfarin LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>, kemudian dilakukan percobaan di Laboratorium Forensik RSUP. Dr. Kariadi Semarang dengan mengamati efek toksik keracunan warfarin pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan hingga mati. Uji histopatologi organ Paru dan Usus halus pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar jantan yang diberi Warfarin LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub> dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Waspada, Semarang.

Besar sampel berjumlah 27 ekor tikus Wistar galur Jantan, yang dibagi menjadi 3 kelompok perlakuan. Kelompok pertama diberikan Warfarin LD<sub>50</sub> per oral menggunakan sonde gastric single dose. Kelompok kedua diberikan Warfarin LD<sub>100</sub> per oral menggunakan sonde

gastric single dose. Dan kelompok ketiga diberikan aquadest menggunakan sonde gastric. Lalu diamati perubahan tingkah laku sebelum dan sesudah pemberian Warfarin, dan ditunggu untuk pembedahan selama 7-14 hari sesuai kriteria efek toksis akut. Kelompok kontrol akan di terminasi pada hari ke 14.

## HASIL

**Tabel 1.** Makroskopis pengukuran kelompok kontrol organ paru

Panjang(cm)	Lebar(cm)	Luas(cm <sup>2</sup> )
2,44	2,46	6
2,5	2,3	5,75
2,42	2,33	5,63
2,3	2,41	5,54
2,16	2,27	4,9
2,2	2,36	5,19
2,14	2,1	4,49
2,32	2,4	5,56
2,21	2,3	5,08

**Tabel 2.** Makroskopis pengukuran kelompok LD<sub>50</sub> organ paru

Panjang(cm)	Lebar(cm)	Luas(cm <sup>2</sup> )
2	1,88	3,76
1,7	1,96	3,33
1,3	1,6	2,08
2,3	2,15	4,94
2,4	2,3	5,52
2,15	1,89	4,06
2,25	2,3	5,17
2,45	2,33	5,7
1,5	1,87	2,8

**Tabel 3.** Makroskopis pengukuran kelompok LD<sub>100</sub> organ paru

Panjang(cm)	Lebar(cm)	Luas(cm <sup>2</sup> )
2,3	1,93	4,43
2,06	1,74	3,58
2,21	1,79	3,95
2,8	2,3	6,44
2,16	1,8	3,88
2,2	1,9	4,18
2,7	2,7	7,29
2,19	1,8	3,94
1,9	1,7	3,23

Berdasarkan uji statistic Saphiro wilk menunjukkan sebaran data pengukuran makroskopis organ paru tidak normal, sehingga dilanjutkan dengan uji multivariat Kruskal-wallis dan didapatkan nilai  $p = 0,120$  atau **tidak terdapat perbedaan bermakna ukuran organ paru pada kelompok perlakuan.**

**Tabel 4.** Hasil Uji Kruskal Wallis Ukuran Organ Paru

Kelompok	Median	p
	(min – maks)	
Kontrol	5,54 (4,49 – 6)	0,12
LD <sub>50</sub>	4,73 (2,08 – 6,33)	
LD <sub>100</sub>	3,94 (3,23 – 7,29)	

Dan pada pengukuran Berat organ paru berdasarkan data yang didapat pada pengukuran penelitian ini didapat.

**Tabel 5.** Ukuran berat Organ Paru kelompok kontrol, LD<sub>50</sub>, dan LD<sub>100</sub>

Kontrol	LD <sub>50</sub>	LD <sub>100</sub>
1,32	1,11	1,61
1,5	0,97	1,25
1,28	0,63	1,42
1,33	1,25	1,96
1,29	1,6	1,34
1,5	1,18	1,11
1,46	1,31	1,82
1,35	1,17	1,31
1,43	1,2	1,59

Pada uji statistic pengukuran berat organ paru didapatkan sebaran data normal dan homogeny, sehingga dilanjutkan dengan uji oneway anova ( $p = 0,019$ ) dan menggunakan uji post hoc didapatkan  $LD_{50}$  terhadap  $LD_{100}$  mempunyai nilai  $p < 0,05$  atau signifikan sedangkan kontrol terhadap  $LD_{50}$  dan  $LD_{100}$  tidak signifikan.

**Tabel 6.** Hasil Uji Post Hoc Berat Organ Paru (gr)

Kelompok	$LD_{50}$	$LD_{100}$
Kontrol	0,149	1,000
$LD_{50}$	—	0,019*

Pada pengukuran Mikroskopis organ paru didapat

**Tabel 7.** Mikroskopis Organ Paru

PARU	Lapangan Pandang				
	I	II	III	IV	V
Kontrol	0	0	0	0	0
Kontrol	0	1	1	0	0
kontrol	0	0	0	0	0
$LD_{50}$	1	1	2	2	1
$LD_{50}$	1	2	1	2	1
$LD_{50}$	2	1	2	1	2
$LD_{100}$	2	2	2	1	1
$LD_{100}$	1	2	1	2	1
$LD_{100}$	4	3	4	4	4

**Tabel 8.** Hasil Uji Mann Whitney Mikroskopis Paru

Kelompok	$LD_{50}$	$LD_{100}$
Kontrol	0,043*	0,046*
$LD_{50}$	—	0,346

Keterangan : \* Signifikan  $p < 0,05$

Dari tabel hasil uji Mann Whitney didapatkan **Kontrol terhadap LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub> signifikan** sedangkan **LD<sub>50</sub> terhadap LD<sub>100</sub> tidak signifikan**.

**Tabel 9.** Kriteria penilaian persentase perdarahan di alveoli.

Tingkat perdarahan	Skor
Tidak terjadi perdarahan	0
Perdarahan dinding <25%	1
Perdarahan dinding 25 % - 50 %	2
Perdarahan dinding 50 % - 75 %	3
Perdarahan dinding 75 % - 100 %	4

**Tabel 10.** Mikroskopis Usus Halus

Usus Halus	Lapangan Pandang				
	I	II	III	IV	V
Kontrol	0	1	0	0	0
Kontrol	0	0	1	0	0
kontrol	0	0	0	0	0
LD50	1	1	1	1	2
LD50	1	2	2	1	2
LD50	2	2	2	1	2
LD100	2	2	1	2	3
LD100	2	3	3	3	3
LD100	3	3	3	2	3

**Tabel 11.** Hasil Uji Mann Whitney Mikroskopis Usus

Kelompok	LD <sub>50</sub>	LD <sub>100</sub>
<b>Kontrol</b>	0,046*	0,043*
<b>LD<sub>50</sub></b>	—	0,046*

Dari tabel hasil uji Mann Whitney didapatkan **Kontrol terhadap LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub> signifikan**, sedangkan **LD<sub>50</sub> terhadap LD<sub>100</sub> juga signifikan**.

**Tabel 12.** Skor Integritas epitel mukosa

Integritas epitel mukosa	Skor
Tidak ada perubahan patologis	0
Deskuamasi epitel	1
Erosi permukaan epitel (gap 1-10 sel epitel/lesi )	2
Ulserasi epitel (gap >10 sel epitel/lesi)	3

## PEMBAHASAN

### Gambaran Makroskopis Organ Paru Pada Pemberian Warfarin LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>

Perlakuan pemberian Warfarin Dosis lethal LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub> terhadap Gambaran makroskopis berupa luas(cm) dan berat organ(gram) tidak memberikan perbedaan bermakna menurut statistik. Tetapi terlihat bintik perdarahan pada kelompok perlakuan LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub> , pada tikus Wistar juga terlihat perubahan aktifitas yang cukup mencolok setelah pemberian Warfarin per oral. Tikus Wistar pada kelompok LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub> terlihat lebih pasif, tidak banyak bergerak bila dibandingkan dengan aktifitas awal sebelum pemberian Warfarin per oral. Pada saat kematian terlihat perdarahan disekitar mata, dan rongga mulut dan hidung, juga penurunan nafsu makan pada tikus setelah pemberian Warfarin. Pada penelitian ini diharapkan terjadi pembesaran organ akibat kerusakan jaringan setelah pemberian Warfarin dosis lethal, tetapi tidak didapatkan perubahan yang berarti.

Hal ini tidak dapat terlalu diamati karena terjadi kesalahan pada pengukuran penelitian, pada penelitian ini standar pengamatan makroskopis organ adalah pemeriksaan panjang dan lebar organ tersebut, padahal pemeriksaan makroskopis organ diperlukan pengukuran tinggi untuk mengukur perubahan volume organ tersebut. Kesalahan ini terjadi akibat kesalahan komunikasi peneliti, sehingga tidak didapatkan perubahan yang bermakna pada pemeriksaan makroskopis organ paru ini.

Salah satu faktor yang dapat menyebabkan terjadinya pembesaran/edem paru adalah transudasi cairan pembuluh kapiler paru ke ruang interstitial dan alveolus paru akibat peningkatan tekanan hidrostatik dalam kapiler paru, penurunan tekanan osmotik koloid (contoh :



nefritis) dan kerusakan dinding kapiler. Dinding kapiler yang rusak bisa diakibatkan inhalasi gas berbahaya, peradangan paru (contoh : pneumonia) atau gangguan lokal proses oksigenasi.<sup>8</sup> Pada penelitian ini, tidak didapatkan pembesaran Organ paru akibat pemberian Warfarin baik itu kelompok perlakuan LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>. Hal ini karena Warfarin bekerja dengan mengikat ion K, dan tidak mempengaruhi jumlah volum cairan darah di vaskuler sehingga tidak meningkatkan tekanan hidrostatik kapiler paru.

#### **Gambaran Mikroskopis Organ Paru Pada Pemberian Warfarin LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>**

Pemberian Warfarin LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub> terhadap Gambaran Mikroskopis Organ Paru (luas perdarahan) memberikan nilai yang signifikan, antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>. Perdarahan adalah efek samping utama dari Warfarin, dan terjadi berkaitan dengan intensitas antikoagulasi, lamanya terapi, penyakit yang mendasari, dan penggunaan obat lain yang kemungkinan memengaruhi hemostasis atau metabolisme warfarin.<sup>9</sup> Bioavailabilitas oral dari Warfarin hampir 100%. Warfarin terutama berikatan dengan protein plasma (97%), khususnya dengan albumin. Warfarin didistribusikan melalui hati, ginjal, paru-paru dan limpa. Perdarahannya dapat terjadi di multiorgan.

Gambaran mikroskopis pada Organ Paru berupa luas perdarahan massif. Pada kelompok perlakuan LD<sub>50</sub> didapatkan gambaran dengan skor 2 (luas perdarahan 26-50%) dan juga terdapat gambaran dengan skor 3 (luas perdarahan 51-75%). Pada kelompok perlakuan LD<sub>100</sub> didapatkan gambaran dengan skor 4 (luas perdarahan 76-100%). Tetapi tidak terlihat perbedaan signifikan antara perlakuan LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub> menurut statistik, derajat kerusakan organ dilihat dari luas perdarahan pada Organ Paru sama besarnya antara kedua kelompok perlakuan.

#### **Gambaran Mikroskopis Organ Usus Halus Pada Pemberian Warfarin LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>**

Pada Gambaran Mikroskopis Usus Halus (derajat kerusakan epitel) setelah pemberian Warfarin LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>, didapatkan perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>. Didapatkan gambaran mikroskopis Usus Halus pada kelompok perlakuan LD<sub>50</sub> dengan skor 1 (deskuamasi epitel) sedangkan kelompok perlakuan LD<sub>100</sub> dengan skor 3 (ulserasi epitel). Pemberian Warfarin terhadap Organ Usus Halus ini sendiri mungkin menyebabkan iritasi pada lapisan mukosa usus halus, sehingga terjadi pengelupasan sel epitel permukaan dan mengurangi sekresi mukus yang menjadi *barrier* protektif. Pada penelitian

ini, peneliti hanya melihat perubahan integritas jaringan epitel pada Usus Halus sehingga tidak dibahas adanya perdarahan pada jaringan, Efek samping utama Warfarin yaitu perdarahan baru dapat diamati pada lapisan Submukosa, hal ini dapat dilanjutkan pada penelitian selanjutnya dengan melihat gambaran mikroskopis pada lapisan submukosa dan lainnya. Pada perbandingan kelompok perlakuan LD<sub>50</sub> dengan LD<sub>100</sub> juga didapatkan nilai  $p < 0,05$  sehingga bisa dikatakan Pemberian Dosis toksis Warfarin berbanding lurus dengan derajat kerusakan epitel usus halus. Pada 2–4% kasus penggunaan warfarin terjadi perdarahan, dengan 25% dari kematian disebabkan karena perdarahan berat di saluran cerna.<sup>10</sup>

## **KESIMPULAN DAN SARAN**

Tidak terdapat kaitan hubungan yang signifikan antara pemberian warfarin LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub> dengan perubahan gambaran Makroskopis dalam hal pengukuran panjang, lebar dan berat pada Organ Paru. Sedangkan pada Pengukuran Mikroskopis Organ Paru terdapat kaitan yang signifikan antara kelompok kontrol dengan LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>. Tetapi tidak ada kaitan signifikan antara LD<sub>50</sub> dengan LD<sub>100</sub>. Sehingga bisa dikatakan Warfarin mempengaruhi Gambaran Mikroskopis Organ Paru (Luas Perdarahan) pada kelompok kontrol LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub> tetapi tidak terdapat perbedaan signifikan antara LD<sub>50</sub> dengan LD<sub>100</sub>. Pada Gambaran Mikroskopis Organ Usus Halus (derajat Kerusakan Epitel) terlihat Perubahan yang signifikan antara Kelompok kontrol terhadap kelompok perlakuan LD<sub>50</sub> dan LD<sub>100</sub>. Sehingga bisa dikatakan Warfarin mempengaruhi Gambaran Mikroskopis Organ Usus. Penelitian selanjutnya dapat menggunakan waktu pajanan subakut ataupun kronis, dengan perbandingan dosis yang berbeda dan juga dilakukan pengukuran tinggi untuk melihat perubahan volume organ.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. “Obat-obat penyakit serebrovaskular”, dr. Aldy S. Rambe Bag Neurologi, Fakultas Kedokteran USU. 2004
2. “The story of the discovery of heparin and warfarin”, Douglas Wardrop and David Keeling. Oxford Haemophilia and Thrombosis Centre, Oxford Radcliffe Hospitals, Oxford, UK. 2008
3. Campbell, H.A. & Link, K.P. (1941) “Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. IV. The isolation and crystallization of the hemmorrhaic agent”. Journal of Biological Chemistry, 138.
4. Buku ajar toksikologi umum, Dr.rer.nat. I Made Agus Gelgel Wirasuta, M.Si., Apt ; Rasmaya Niruri, S.Si., Apt., Jurusan Farmakologi, UNUD. 2006
5. [http://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/](http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/)
6. Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. “Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action”. Arch Intern Med. 2007; 167 : 1414–9.
7. Casarett & Doull’s Toxicology: The basic science of poisons Descriptive Animal Toxicity Tests - p25-28. 2013
8. Lorraine et al. *Acute Pulmonary Edema*. N Engl J Med. 2005; 353:2788-96.
9. Olson KR, Trickey DN, Miller MA, Yungmann Hile ML. Toxicity, Warfarin and Superwarfarins. *eMedicine, Emergengcy Medicine*. 2009.
10. Diana Haryati Kusumastuti, Dewi Rosalina, Ratna Doemilah, Evelyn Komaratih. Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine Airlangga University/Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya. Awareness of Subconjunctival Bleeding on Warfarin Therapy Patient. JOI vol. 7 no. 4 Desember 2010.